ISBN 5-93979-095-X



Щербак С.Г., Першин А.В., Терешин А.Е., Сарана А.М., Белокопытов И.Ю.

ДИАГНОСТИКА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ

ЭЛБИ-СПб

Щербак С.Г., Першин А.В., Терешин А.Е., Сарана А.М., Белокопытов И.Ю.

ДИАГНОСТИКА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ

Учебное пособие

Одобрено Межвузовским редакционно-издательским экспертным советом по медицинской литературе Санкт-Петербурга и допущено в качестве учебного пособия для преподавания в медицинских высших учебных заведениях

С.-Петербург
«ЭЛБИ-СПб»
2004

Щербак С.Г., Першин А.В., Терешин А.Е., Сарана А.М., Белокопытов И.Ю.
Диагностика острых отравлений. Учебное пособие. СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2004.
– 48 с.

ISBN 5-93979-095-X

В книге «Диагностика острых отравлений» представлены рекомендации по проведению диагностического поиска при острых и хронических отравлениях. В доступной форме изложены основные симптомы и специфические синдромы при отравлениях различными группами токсических агентов. Большое внимание уделено диагностике поражений центральной нервной системы, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, печени и почек при интоксикациях. Отдельный раздел посвящен специальным вопросами лабораторно-инструментальной диагностики отравлений, включая простейшие экспресс-методы, доступные для проведения в любом медицинском учреждении.

Книга предназначена для практикующих врачей, токсикологов, анестезиологов-реаниматологов, терапевтов, а также студентов медицинских вузов.

Авторский коллектив:

Доцент кафедры военно-полевой терапии Военно-медицинской академии, доктор медицинских наук, полковник медицинской службы Щербак Сергей Григорьевич

Старший преподаватель кафедры военно-полевой терапии Военно-медицинской академии, заслуженный врач РФ, полковник медицинской службы Першин Александр Вячеславович

Преподаватель кафедры военно-полевой терапии Военно-медицинской академии, кандидат медицинских наук, майор медицинской службы Терешин Алексей Евгеньевич

Преподаватель кафедры военно-полевой терапии Военно-медицинской академии, кандидат медицинских наук, майор медицинской службы Сарана Андрей Михайлович

Начальник отделения клиники военно-полевой терапии Военно-медицинской академии, подполковник медицинской службы Белокопытов Игорь Юрьевич

ISBN 5-93979-095-X

СОДЕРЖАНИЕ

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

АВС – Airway, Breathing, Circulation (восстановление проходимости дыхательных путей, поддержка кровообращения и дыхания)
АД – артериальное давление
АИ – анионный интервал
ВЧД – внутричерепное давление
ГБО – гипербарическая оксигенация
ГЖХ – газожидкостная хроматография
ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии
ДН – дыхательная недостаточность
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
КОС – кислотно-основное состояние
МАО – моноаминооксидаза
ОДН – острая дыхательная недостаточность
ОПН – острая почечная недостаточность
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ПСЭ – порто-системная энцефалопатия
СВ – сердечный выброс
СФМ – спектрофотометрия
ТОИ – токсинзависимый осмолярный интервал
ТСХ – тонкослойная хроматография
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФОС – фосфорорганические соединения
ФПН – фульминантная печеночная недостаточность
ЦВД – центральное венозное давление
ЦНС – центральная нервная система
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
ЭЭГ – электроэнцефалография

ВВЕДЕНИЕ

Отравления и травмы в структуре летальности занимают второе место после заболеваний сердечно-сосудистой системы. Особенность клинической токсикологии заключается в необходимости как можно более раннего установления этиологической принадлежности токсиканта к определенной группе или конкретному веществу, что позволяет максимально быстро удалить яд из организма, применить антидотную и патогенетическую терапию, что в совокупности и будет определять исход интоксикации.

Стандарт поведения врача при работе с отравленным состоит в следующем:

1. Стабилизация состояния больного по принципу АВС (см. список сокращений).
2. Изучение анамнеза заболевания и физикальный осмотр.
3. Учет возможности отравления комбинацией токсикантов и сочетанной патологии (травмы, ожоги, соматические заболевания).
4. Идентификация токсиканта (токсикантов) и, если возможно, установление его источник (емкость, облатки от таблеток, ампулы и т.д.).
5. Применение антидотов (при наличии показаний).
6. Удаление яда из пищеварительного тракта, с поверхности кожи и конъюнктивы.
7. Диагностика осложнений интоксикации и уточнение сопутствующих заболеваний.
8. Проведение детоксикационных и поддерживающих мероприятий.
9. Применение при наличии показаний и соответствующих условий эфферентных методов детоксикации.

К мерам стабилизации и поддерживающего лечения относятся:

- выполнение принципа АВС;
- мониторинг витальных функций, включая температуру тела (при необходимости ректальной), рентгенологическое исследование (по показаниям) легких, брюшной полости, черепа;
- лечение шока начинать с физиологического раствора или лактата Рингера, а при необходимости в последующем включить плазмозаменители и препараты крови. После коррекции гиповолемии возможно применение вазопрессоров (при интоксикации препаратами с α-адреноблокирующими свойствами применять только α-адреностимуляторы!). Наладить неинвазивный мониторинг системной гемодинамики (интегральная реография). Рассмотреть необходимость мониторинга ЦВД и ДЗЛА;

- ежечасный мониторинг мочеотделения (при тяжелых интоксикациях необходима установка мочевого катетера);
- мониторинг ЭКГ необходим при всех тяжелых интоксикациях и при отравлениях кардиотоксичными веществами;
- больным в коматозном состоянии (при отсутствии исходных сведений об интоксикации) необходимо незамедлительное введение лекарственных препаратов, ответная реакция на которые является ключом к диагнозу и позволяет предотвратить необратимые изменения в организме:

1. Введение налоксона 0,4 мг внутривенно и повторно каждые 5–10 минут (опиатная кома)
2. Введение 100 мг тиамина внутривенно (энцефалопатия Вернике при алкоголизме)
3. Введение 60–100 мл 40% глюкозы внутривенно (передозировка инсулина)
4. Введение 0,2 мг флумазенила (анексата) внутривенно и повторно каждые 1–2 минуты до суммарной дозы 1 мг (бензодиазепиновая кома)

- При наличии судорожного синдрома — внутривенное введение 10 мг диазепама.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ И СИНДРОМЫ ОТРАВЛЕНИЙ

Правильному установлению диагноза способствует осмотр места происшествия, тщательно собранный анамнез как у самого больного (если это возможно), так и у родственников или людей, находившихся рядом в момент отравления. Отсутствие свидетелей отравления или потеря сознания у пострадавшего — это наиболее сложный вариант установления правильного диагноза.

При физикальном осмотре необходимо обращать внимание на такие признаки, как запах, состояние кожи, изменения со стороны органов чувств, а также симптомы специфических токсикологических синдромов.

В клинической токсикологии запахи, определяемые в выдыхаемом воздухе, от желудочного содержимого и других продуктов жизнедеятельности человека, могут указать на вещество, вызвавшее отравление. Обнаруживаемый запах может быть как запахом самого яда, так и являться запахом продуктов его метаболического превращения. Однако наличие характерного запаха не означает, что конкретная субстанция является основной причиной неотложного состояния. Так, например, обнаруженный запах этанола в выдыхаемом воздухе у пациента, находящегося в коме, не исключает у него повреждение головного мозга, как причину комы.

«ЗАПАХИ-КЛЮЧИ» ИНТОКСИКАЦИИ:

1. Авиамодельного клея: винилхлорид, толуол, вдыхание ароматических углеводородов.
2. Аммиака: аммиак или уремия.
3. Арахиса: родентициды.
4. Ацетона: ацетон, изопропанол, хлороформ, трихлорэтилен, хлористый метил, амилнитрит, метаболический ацидоз (отравление салицилатами, диабетический кетоацидоз и другие причины).
5. Гнилого (тухлого) яйца: тетурам (дисульфирам), сероводород, печеночная недостаточность, меркаптаны, N-ацетилцистеин.
6. Горького миндаля: соли цианистой кислоты (не обнаруживается у 50% населения).
7. Груши: хлоралгидрат, паральдегид.
8. Дезинфицирующих веществ: крезол, фенол.
9. Конопли (жженой травы): марихуана, опий.

10. Моркови: интоксикация водным болиголовом из семейства зонтичных (цикута).
11. Нафталина: камфара, нафталин, парадихлорбензол.
12. Отбеливателя (гипохлорида): гипохлорид.
13. Резкий неприятный запах загрязнений: бромиды, литий.
14. Рыбы: пиперидин.
15. Сапожного крема: нитробензол.
16. Спирта: этиловый (спиртовой запах этиленгликоля или водки).
17. Табака: никотин.
18. Угарного газа: оксид углерода (CO) не имеет запаха, но на воздухе имеет синее свечение.
19. Фиалки (в моче): скипидар.
20. Фруктовый: диабет, кетоацидоз.
21. Формальдегида: формальдегид, метанол.
22. Чеснока: мышьяк, диметилсульфоксид, малатион, паратион, желтый фосфор, селен, теллур, фосфид цинка.

Изменения кожных покровов, выявляемые при осмотре, также могут быть ключом к выяснению природы воздействующего токсиканта.

Акне: бромиды, йодиды, литий, диоксин, стероиды.

Алопеция: алкилирующие агенты, химиотерапия, андрогены, борная кислота, предшествующие ожоги, щелочи, хлорохин, хлоралгидрат, спорынья, тяжелые металлы (особенно мышьяк, золото, свинец, литий, ртуть, таллий), гепарин, фенол, пероральные противозачаточные средства, радиация, салицилаты, селен, тиоурацил, вальпроевая кислота, избыток витамина А.

Локальные пятна на коже:

Черные: левомицетин (хлорамфеникол), оксид осмия ($OsO4$), соли серебра.

Желто-коричневые: бром (желтые), бромиды (желтые), хлор (желтые), хроматы (желто-коричневые), креозот (коричневые), динитробензол (желтые), формальдегид (коричневые), йод (коричневые), азотная кислота (желто-коричневые), окись азота (желто-красные), фенол (коричневые), пикриновая кислота (желтые), тротил (желтые).

Синие: метиленовая синь, щавелевая кислота.

Зеленые: соли меди.

«Бронзовая» кожа: мышьяк, гидрид мышьяка.

Буллы: кислоты и щелочи, термические ожоги, укусы насекомых, морских животных, змей; как проявление синдрома длительного сдавления при комах различного генеза (например, угарный газ, передозировка дигидрокодеина, героина, метадона, имипрамина, морфина, нитразепама, фенобарбитала, барбитуратов и др.).

Ожоги и жжение: щелочи, коррозивные вещества, стиральные порошки (в том числе для посудомоечной машины), фториды, формальдегид, соли тяжелых металлов (медь, ртуть, цинк), плавиковая и щавелевая кислоты (средства для удаления ржавчины), йод, калия перманганат, фенолы, фосфор, масло сосны, ляпис, дисульфид.

Цианоз: гипоксия и гипоксемия (снижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе, гиповентиляция, неадекватное поглощение кислорода, высокий уровень метаболизма и кислородного запроса организма, метгемоглобинемия, сульфогемоглобинемия, угарный газ, препараты угнетающие и возбуждающие ЦНС, динитрофенол); метгемоглобинемия (визуально отмечается сероватый оттенок при концентрации метгемоглобина более 1,5 г/л (около 10%)), вызывается анилином и другими красителями, динитробензолом, местными анестетиками, бензпиридином, нитратами, нитритами, нитробензолом, нитрофенолом, фенацетинами, салицилатами, тротилом; сульфогемоглобинемия (визуально наблюдается при концентрации сульфогемоглобина более 0,5 г/л) приводит к цианозу с зеленым оттенком.

Темная кожа: хроническая интоксикация серебром, золотом, висмутом.

Десквамация (слущивание): борная кислота, хроническая интоксикация ртутью, токсический эпидермальный некролиз.

Потливость: мышьяк, карбаматы, амфетамины, кокаин, холинэргические медикаменты (физостигмин, неостигмин), циметидин, гербициды (динитрофенол, пентахлорфенол), фториды, гипогликемия, йодиды, инсулин, ртуть, никотин, нитриты, опиаты, фосфорорганические инсектициды, салицилаты, препараты сульфонилмочевины, алкогольная и наркотическая абстиненция.

Сухость и гиперемия: антихолинергические препараты, противогистаминные вещества, этанол и его суррогаты (верхняя половина туловища).

Мультиформная эритема: антиконвульсанты, препараты мышьяка, барбитураты, хлорпропамид, циметидин, гризеофульвин, гидралазин, препараты ртути, пенициллин, фенотиазины, фенолфталеин, салицилаты, сульфониламиды, тиазиды.

Покраснение или краснота: покраснение кожи, наблюдается при использовании симпатомиметиков, на фоне гипотензии. Если вещество является вазоактивным как, например, гистамин, кинины или простагландины, то одно из проявлений его действия — гиперемия кожных покровов. Клинические причины данного состояния кожных покровов могут быть связаны с эпилепсией, злокачественными опухолями, инсулиномой, мастопатией, феохромоцитомой, крапивницей. Гиперемия кожи может быть также связана с отравлением солями цианистой кислоты или интоксикации угарным газом. Другие вероятные токсиканты: антихолинергические средства, противогистаминные препараты, борная кислота, карбамазепин, динитрофенол, дисульфирам (тетурам), этанол, глутамат натрия, ингибиторы МАО, никотиновая кислота, никотинамид, нитриты, симпатомиметики, быстрая инфузия ванкомицина.

Гирсутизм: андрогены, кортикостероиды, диазоксид, фенитоин, прогестины.

Кератинизация: мышьяк, таллий.

Волчаночно-подобная реакция: β-блокаторы, даназол, этосукцимид, флекаинид, гидралазин, изониазид, метилдопа, миноксидил, нитрофурантоин, D-пеницилламин, фенотиазины, фенитоин, прокаинамид, квинидин, сульфониламиды, токаинид, тетрациклины.

Бледность: трехокись мышьяка, бензол (при хронической интоксикации), угарный газ (в остром периоде), хлораты, клонидин, колхицин (в остром периоде), эпинефрин (в остром периоде), спорынья, вызывающие гемолиз: анилин, нафталин и другие, инсулин (в остром периоде), свинец (при хронической интоксикации), ртуть (хроническая интоксикация), фенолы, фосфор (при хроническом отравлении), тринитротолуол, ванадий.

Зуд: антихолинергические препараты, борная кислота, кобальт, дурман.

Пурпура (тромбоцитопеническая): антикоагулянты (медицинские или в составе родентицидов), бензол (хроническая интоксикация), алкалоиды спорыньи, хинин, сульфониламиды, салицилаты.

Склеродермия: длительный контакт с органическими растворителями.

Синдром Стивенс-Джонсона (многоформная буллезная эритема): амоксициллин, карбамазепин, эритромицин, фенобарбитал, фенобутазон, сульфометоксазол, триметоприм, триоксален.

Токсический эпидермальный некролиз: антиконвульсанты, барбитураты, аллопуринол, пенициллин, фенилбутазон, сульфониламиды, тетрациклин.

Желтая кожа:

1. Желтуха:

а) токсические вещества, вызывающие повреждение клеток печени и холестаз: ацетаминофен (при хронической интоксикации), анестезирующие средства (галотан), цефалоспорины (цефтриаксон), хлорированные углеводороды (хлороформ, четыреххлористый углерод, трихлорэтилен), хлоралгидрат, хлорпромазин, эритромицин, этанол, тяжелые металлы (мышьяк, золото, железо), фенотиазины (хлорпромазин), фосфор, растворители.

б) вещества, вызывающие гемолитическую желтуху: анилин, противомалярийные агенты (особенно при недостатке глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), бензол, цефалоспорины, касторовые масла, медь, нафталин (особенно при недостатке глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), нитриты, салицилаты, змеиный яд, сульфониламиды.

в) системное проявление: каротинемия, эпоксидные смолы, квинакрин, пикриновая кислота, рифампицин, витамин А.

При осмотре ногтей также можно получить ценную информацию. Так, учитывая то, что средняя скорость роста ногтей составляет 0,1 мм в день, можно установить примерное время воздействия токсического агента на организм. Длина продольной борозды на ногте коррелирует с длительностью

воздействия на ногтевое ложе. Резкое возвышение на борозде указывает на обострение, а обычная борозда — на хроническое заболевание.

В 1846 г. B. Beau описал поперечную исчерченность и продольные борозды на ногтях вследствие тяжелой болезни. К токсическим веществам, связываемым с появлением полос Beau, относят противоопухолевые химиопрепараты, медь, тяжелые металлы (мышьяк, таллий), метопролол, фенитоин.

Изменения со стороны органа зрения. Расширение зрачка (мидриаз) может быть связано с воздействием аминофиллина, холинолитиков, амфетаминов, антигистаминных средств, метанола, барбитуратов, ботулинического токсина, камфары, угарного газа, циметидина, кокаина, цианидов, меперидина, парасимпатолитиков, симпатомиметиков, резерпина, таллия, трициклических антидепрессантов. Сужение зрачка (миоз), как правило, связано с воздействием барбитуратов, бензодиазепинов, холиномиметиков, этанола, опиатов, парасимпатомиметиков, фенциклидина. Развитие нистагма связано с воздействием этанола, барбитуратов, карбамазепина, угарного газа, метаквалона, фенитоина, салицилатов, трициклических антидепрессантов. Птоз встречается при действии ботулинического токсина, фенитоина, пропоксифена, таллия, а явления конъюнктивита — при влиянии марихуаны. Неврит зрительного нерва развивается под влиянием четыреххлористого углерода, хлорамфеникола, левомицетина, метанола, свинца, морфина, нафталина, таллия, теофиллина.

Со стороны органа слуха жалобы на шум в ушах встречаются при применении аминогликозидов, этакридиновой кислоты, фуросемида, тяжелых металлов, клофелина, индометацина и салицилатов. При этом снижение слуха связано с воздействием аминогликозидов, угарного газа, кобальта, сердечных гликозидов, метанола, салицилатов, цианидов.

Изменение восприятия запахов развивается при отравлении антигистаминными и антитиреоидными препаратами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, карбамазепином, литием, никотином, опиатами, фенитоином, метронидазолом, симпатомиметиками, витамином D.

Гиперсаливация встречается при отравлении ФОС, мышьяком, тяжелыми металлами, стрихнином, а сухость слизистых оболочек — при воздействии амфетаминов, холинолитиков, опиатов, фенитоина и таллия.

Гипертермию вызывают холинолитики, железо, амфетамины, ингибиторы МАО, антигистаминные препараты, циметидин, кокаин, динитрофенол, LSD, метаквалон, фенциклидин, фенотиазины, салицилаты, змеиный яд, симпатомиметики, теофиллин, гормоны щитовидной железы и трициклические антидепрессанты, а гипотермию — барбитураты, этанол, опиаты, угарный газ, клофелин, цианиды, сероводород и гипогликемические препараты.

При исследовании сердечно-сосудистой системы тахикардию индуцируют холинолитики, угарный газ, цианиды, амфетамины, теофиллин, антигистаминные препараты, мышьяк, кофе, кокаин, алкоголь, гипогликемические препараты, литий, мухоморы, никотин, фенотиазины, салицилаты, симпато-

миметики, гормоны щитовидной железы, трициклические антидепрессанты, а брадикардию – дигоксин, β-блокаторы, ФОС, клофелин, блокаторы кальциевых каналов, холиномиметики, циметидин, цианиды, газолин, свинец, опиаты, пилокарпин. Гипертензию вызывают амфетамины, кокаин, холинолитики, барий, кадмий, кортикостероиды, свинец, ртуть, ингибиторы МАО, никотин, фенциклидин, симпатомиметики, таллий, гормоны щитовидной железы, трициклические антидепрессанты, ксантины и отмена клофелина, а гипотензию – антигипертензивные средства, мухоморы, мышьяк, барбитураты, холиномиметики, дисульфирам, диуретики, изониазид, LSD, нитраты, нитриты, опиаты, трициклические антидепрессанты.

Нарушения дыхания в виде тахипноэ встречается при отравлении салицилатами, этиленгликолем, метанолом, угарным газом, цианидами, амфетаминами, камфарой, барбитуратами (в начале), кокаином, этанолом, теофиллином. Гиповентляцию вызывают опиаты, барбитураты, бензодиазепины, трициклические антидепрессанты, этанол, анестетики, клофелин.

Снижение мышечного тонуса вызывают бензодиазепины, барбитураты, этанол, опиаты, β-адреноблокаторы, хлоралгидрат, клофелин, мепробамат, фенотиазины, вальпроевая кислота, а гиперрефлексию – холинолитики, амфетамины, ингибиторы МАО, фенциклидин, трициклические антидепрессанты, литий, карбамазепин, угарный газ, цианиды, кокаин, изониазид, метопролол, фенотиазины, фенитоин, пропоксифен, пропранолол, стрихнин, трициклические антидепрессанты.

Снижение глоточного рефлекса индуцируют барбитураты, бензодиазепины, этанол, трициклические антидепрессанты, что требует интубации трахеи для защиты дыхательных путей при промывании желудка.

Необходим тщательный осмотр пострадавших для исключения синдрома позиционного сдавления, сопутствующих травм и заболеваний.

Для принятия решения о тактике лечения важно учитывать путь поступления яда. Например, употребление ртути перорально и подкожно не вызывает системных проявлений интоксикации, тогда как вдыхание паров ртути приводит к тяжелому отравлению.

Необходимо наблюдать за состоянием больного в динамике и при необходимости проводить упреждающие лечебные мероприятия. Это относится к отравлению ядами, биотрансформация которых приводит к формированию метаболитов более токсичных, чем исходное вещество (т.н. «летальный» синтез), что определяет наличие «светлого промежутка» или периода «мнимого благополучия» в течении интоксикации. Примерами таких ядов являются метанол и этиленгликоль.

Принятию правильного решения может помочь информация не только о наиболее часто встречающихся токсикантах, но и знание о практически нетоксичных веществах, к которым относятся: силикон, детские масла, кремы, порошки, шампуни, свечи, мел, краски, косметические карандаши для глаз, губ, губная помада, маркеры, газеты, румяна, крахмал, подсластители, зубная паста, туалетная вода, вазелин, средства после бритья, антациды, чернила для шариковой ручки, жевательные витамины, дезодоранты, 3% перекись водорода, крем для загара.

Важно помнить, что состояние больного может определяться не только и даже не столько воздействием ксенобиотика, сколько другими «соматическими» причинами, что требует всестороннего клинического обследования.

Ведущую роль в установлении диагноза играют данные объективного осмотра пострадавшего, которые можно объединить в синдромы, позволяющие предположить как определенный причинный токсический агент, так и его групповую принадлежность.

1. Холинолитический (антихолинэргический) синдром проявляется нарушениями сознания разной степени выраженности (спутанность, галлюцинации, бред, возбуждение и делирий, переходящие в угнетение от сопора до разной степени глубины – комы), судорожным синдромом, мидриазом, тахикардией, сухостью кожи и слизистых оболочек, гиперемией кожи и гипертермией, снижением перистальтики кишечника, острой задержкой мочи (особенно при наличии аденомы предстательной железы).

Вызывается данный синдром атропином и другими холинолитиками, алкалоидами красавки, антигистаминными средствами (тавегил, пипольфен, димедрол), трициклическими антидепрессантами, фенотиазинами.

При введении антидотов (аминостигмин, галантамин, нивалин) отмечается быстрый регресс клинической симптоматики, что служит одним из подтверждений клинических данных.

2. Холиномиметический (холинэргический) синдром проявляется нарушениями сознания разной степени выраженности (после кратковременного периода возбуждения – угнетение), миозом, брадикардией (после кратковременной тахикардии), спонтанными и индуцированными миофибрилляциями, судорожным синдромом, слюнотечением, бронхореей и бронхоспазмом, повышением перистальтики желудка (рвота) и кишечника (диарея).

Вызывается фосфорорганическими инсектицидами, ядовитыми грибами (бледная поганка и мухоморы).

Антидоты: атропин и реактиваторы холинэстеразы (оксимы).

3. Наркотический синдром проявляется угнетением ЦНС и дыхательного центра (редкое дыхание, переходящее в апноэ), сужением зрачков, снижением болевой чувствительности, глоточного рефлекса, мышечной гипотонией при относительно стабильных показателях гемодинамики.

Вызывается морфином, героином и другими синтетическими и полусинтетическими опиатами.

Антидот – налоксон.

4. Экстрапирамидный (нейролептический) синдром проявляется нервно-мышечными расстройствами, дисфагией, тризмом, глазодвигательными нарушениями, мышечной ригидностью, кривошеей, ларингоспазмом.

   Вызывается фенотиазином и другим нейролептиками.

   Антидот — циклодол.
5. Симпатомиметический синдром проявляется признаками активации симпатической нервной системы в виде психомоторного возбуждения, мидриаза, артериальной гипертензии, тахикардии, нарушений ритма сердца, судорожных припадков.

   Вызывается амфетамином, кокаином, кодеином, аминофиллином, β-адреностимуляторами.

   Антидоты — α- и β-адреноблокаторы.
6. Цианидный синдром проявляется резким угнетением ЦНС (нарушение сознания до уровня комы), сосудодвигательного центра (коллапс), тканевой гипоксией с отсутствием цианоза и уменьшением периферической артерио-венозной разницы парциального давления кислорода с формированием тяжелого метаболического ацидоза.

   Вызывается цианидами и амигдалином.

   Антидоты — метгемоглобинобразователи (нитриты), препараты, содержащие серу (тиосульфат натрия), глюкоза, метиленовая синь, соединения кобальта (кобальтовая соль ЭДТА), витамин B_{12}.
7. Синдром салицилизма проявляется гипертермией, шумом в ушах, гипервентиляцией с формированием респираторного алкалоза или смешанных нарушений КОС, гипокалиемией.

   Вызывается аспирином и другими салицилатами.
8. Приобретенные гемоглобинопатии. При данных состояниях развиваются нарушения со стороны ЦНС (разной степени выраженности угнетение сознания, головная боль) и проявления гемической гипоксии (одышка).

При метгемоглобинемии, которая чаще всего вызывается нитритами и феназопиридинами, отмечается выраженный цианоз, не соответствующий в начале интоксикации тяжести состояния больного, при этом кровь, забранная у больного, на свету приобретает шоколадный оттенок.

Антидоты — метиленовая синь, ГБО.

При карбоксигемоглобинемии (отравлении угарным газом) отмечается алый цвет кожных покровов. Несмотря на тяжелую гемическую гипоксию кровь имеет алый оттенок.

Антидот — гипербарическая оксигенация.

В клинической токсикологии помимо выделения синдромов, специфических для различных групп токсических агентов, большое значение имеет синдромальный принцип диагностики и лечения по системам органов.

СИНДРОМ ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Шок — это состояние несоответствия перфузии потребностям тканей. Прежде всего, под шоком понимают дисфункцию жизненно важных органов, а не изменения конкретных параметров, отражающих либо «сторону доставки» (АД, сердечный выброс), либо «сторону потребления» кислорода.

Три принципиальных механизма ответственны за возникновение или усугубление циркуляторной недостаточности:

- потеря насосной функции миокарда,
- нарушение сосудистого тонуса,
- гиповолемия.

Наиболее частой причиной снижения насосной функции сердца являются:

- отравление препаратами или токсическими веществами, угнетающими сократимость миокарда,
- острая ишемия миокарда (гипоперфузия при снижении АД, коронароспазм),
- распространенный некроз миокарда (коронаротромбоз),
- повышение уровня гуморальных факторов депрессии миокарда.

Существенное влияние на сердечный выброс при шоке оказывают изменения пред- и постнагрузки.

Развитие лихорадки, анемии, дефицита тиамина, тиреотоксикоза, артерио-венозного шунтирования усугубляет нарушение насосной функции сердца. Следует отметить, что «нормальные» значения сердечного выброса также могут быть недостаточными для обеспечения адекватной перфузии периферических тканей у больных с экзотоксическим и септическим шоком, острым повреждением печени или распространенными химическими ожогами (т.е. отсутствует должное повышение сердечного выброса для обеспечения потребностей тканей).

Нарушение сосудистого тонуса. Поскольку перфузия органов зависит от перфузионного давления и сопротивления кровотоку через тканевое русло, потеря сосудистого тонуса и/или перераспределительного контроля может вызвать шок, даже если сердечный индекс поддерживается на нормальном уровне. Примером этому служит отравление веществами с α-адреноблокирующими свойствами (аминазин, амитриптилин), характеризующееся падением постнагрузки и нормальным или повышенным сердечным выбросом, несмот-

ря на гипоперфузию жизненно важных органов. Недавно было показано, что эндогенные пептиды (эндорфины) также могут вызывать вазодилятационную гипотензию в период острых ситуаций. В данной ситуации антагонисты эндорфинов (налоксон) могут временно повысить системное АД.

Гиповолемия. Абсолютный дефицит ОЦК является причиной циркуляторного коллапса. При этом относительный дефицит ОЦК также может усугубить нарушения насосной функции миокарда или сосудистого тонуса. Первичный гиповолемический шок является следствием либо кровопотери, либо массивной потери внеклеточного объема жидкости в результате ожогов, панкреатита, рвоты, диареи и формирования «третьего» пространства, развивающихся при отравлениях.

Системный ацидоз усугубляет шоковое состояние посредством развития депрессии миокарда, катехоламиновой резистентности и потенциально необратимой прекапиллярной дилятации. Селективная артериолярная дилятация вызывает прямое клеточное повреждение и массивную транссудацию жидкости в межклеточное пространство. Надпочечниковая недостаточность и резистентность к инсулину и тиреоидным гормонам являются проблемами, которые могут приводить к циркуляторному коллапсу, однако часто не принимаются во внимание.

Клинические проявления шока разнообразны и зависят от токсиканта, являющегося его причиной.

Строго саморегулирующаяся центральная нервная система толерантна к значительному снижению среднего АД (до 50–60 мм рт. ст.) без необратимых повреждений тканей. Однако нарушения корковых мозговых функций являются одними из первых при развитии шока и проявляются различными вариантами нарушения сознания.

Как правило, желудочно-кишечный тракт является наиболее чувствительным к снижению среднего АД. В раннюю фазу шока происходит резкое снижение кровотока желудка, нарушение перистальтики и развитие ишемического некроза кишечника. Ишемия печени приводит к значимому повышению трансаминаз, билирубина, в ней нарушается метаболизм лекарственных средств и токсических веществ, а также синтез продуктов свертывания крови. Гипотензия и шок могут спровоцировать переход неосложненного варианта панкреатита в геморрагический.

Шок часто приводит к нарушениям свертывающей системы крови с развитием ДВС-синдрома за счет повреждения эндотелия, клеточной гибели, нарушения удаления печенью продуктов деградации фибрина.

В ответ на гипотензию почки секретируют ренин, увеличивая задержку натрия и воды. Выраженная вазоконстрикция афферентных артериол почек приводит к шунтированию крови от коркового к мозговому слою, что снижает гломерулярную фильтрацию еще в большей степени, чем при соответствующем уровне почечного кровотока и сердечного выброса. При длительно

сохраняющейся гипоперфузии может развиться острый тубулярный некроз с исходом в острую почечную недостаточность.

В шоковый период развивается гиперпноэ, требующее большого количества кислорода для обеспечения работы дыхательных мышц и превышающее возможности сердца в обеспечении достаточного кровотока. Следствием этого является развитие вентиляционной недостаточности. Применение интубации и ИВЛ позволяет уменьшить потребление кислорода дыхательными мышцами, что, компенсируя вентиляционную недостаточность с одной стороны, с другой — позволяет улучшить доставку кислорода к жизненно важным органам (сердцу, мозгу, почкам).

На основании реакции системы кровообращения на интенсивную противошоковую терапию с учетом клинического состояния и данных токсикологического обследования можно говорить о следующих степенях тяжести экзотоксического шока.

КЛАССИФИКАЦИЯ ШОКА ПО СТЕПЕНЯМ ТЯЖЕСТИ

Шок I степени — компенсированный шок. Он обусловлен пороговыми или критическими концентрациями химического вещества, вызвавшего отравление. Сознание больных чаще сохранено (при отравлении снотворными препаратами сознание отсутствует), пострадавшие возбуждены или заторможены. Пульс слабого наполнения, частый; артериальное давление не ниже 90 мм рт. ст. Умеренная олигоурия (до 20 мл/ч). Независимо от выраженности первичных гемодинамических расстройств интенсивная противошоковая терапия в течение 6 часов дает положительный эффект.

При изучении показателей центральной гемодинамики характерно снижение ударного объема сердца, сохранение или увеличение минутного объема сердца за счет увеличения частоты сердечных сокращений. Общее периферическое сосудистое сопротивление остается в пределах нормы, либо повышается. Давление заклинивания легочных капилляров в пределах нормы.

Шок II степени обусловлен критическими концентрациями токсического вещества в организме. Сознание может быть сохранено, но больные резко заторможены, адинамичны. Отмечаются бледность и акроцианоз, выраженная одышка, тахикардия, олигоурия (менее 20 мл/ч), гипотензия ниже 90 мм рт.ст. Гемодинамические расстройства более глубокие и стойкие, тенденция к восстановлению параметров гемодинамики наблюдается спустя 6–12 часов и более на фоне противошоковых мероприятий.

При исследовании центральной гемодинамики определяется снижение ударного и минутного объема сердца, незначительное повышение ДЗЛК и повышение ОПСС.

Шок III степени обусловлен критическими или смертельными концентрациями химического вещества, вызвавшего отравление. Несмотря на ин-

тенсивную противошоковую терапию в течение 6–12 часов положительная динамика либо отсутствует, либо оказывается нестойкой.

При исследовании центральной гемодинамики определяется значительное снижение ударного и сердечного индексов, снижение ОПСС. Возможно снижение или повышение ДЗЛК и ЦВД.

Шок IV степени — необратимый экзотоксический шок, обусловлен необратимыми концентрациями токсического вещества в организме или длительно сохраняющимися критическими концентрациями. Общее состояние больных крайне тяжелое, развивается кома, артериальное давление снижается ниже 70 мм рт. ст., у пострадавших возникает олигоанурия, конечности холодные, цианотичные. Исходные величины гемодинамических показателей находятся на критическом уровне и, несмотря на проводимые реанимационные и противошоковые мероприятия, положительная динамика отсутствует, или наблюдается дальнейшее прогрессирование расстройств гемоциркуляции. Эффекта от лечения нет, или он незначителен.

При исследовании сохраняются изменения, характерные для шока III степени, не реагирующие на проводимое лечение.

СИНДРОМ ТОКСИЧЕСКОЙ МИОКАРДИОДИСТРОФИИ

Кардиотропные вещества с первичным специфическим кардиотоксическим эффектом при тяжелых отравлениях могут вызывать быстрое развитие синдрома малого выброса, кардиогенного шока и внезапной смерти вследствие выраженных нарушений ритма и проводимости сердца.

Механизмы расстройств ритма и проводимости сердца многообразны, но в большинстве случаев обусловлены изменениями нейрогуморальной регуляции работы сердца и расстройствами проницаемости клеточных мембран для калия, натрия, кальция и магния.

Кардиотоксическое действие препаратов дигиталиса, затрудняющего поступление калия в клетку, связано с ингибированием фермента аденозинтрифосфатазы, необходимого для активного транспорта ионов через клеточную мембрану. Сердечные гликозиды способны вызвать любые расстройства ритма и проводимости: эктопические аритмии, желудочковую экстрасистолию, атриовентрикулярную блокаду различных степеней, синдром Фредерика, фибрилляцию желудочков, остановку сердца. Развивающаяся при их воздействии гиперкалиемия не всегда соответствует выраженности изменений ЭКГ, и, по данным ряда авторов, содержание калия в крови — более достоверный прогностический признак, чем данные ЭКГ. При острых отравлениях сердечными гликозидами у больных, длительно принимавших эти препараты, кардиотоксический эффект проявляется при значительно большей дозе, а характерные изменения ЭКГ развиваются после клинической симптоматики: желудочно-кишечных расстройств (тошнота, рвота, боли в животе), расстройств зрения (появление темных и цветных пятен, колец, шаров перед глазами), психоневрологических нарушений (головокружение, адинамия, зрительные галлюцинации, «дигиталисный делирий»), сердечно-сосудистых изменений (боли в области сердца, изменение пульса, падение АД, общая слабость).

Пахикарпин — алкалоид, блокирующий Н-холинореактивные системы и подавляющий действие ацетилхолина. Отравления возникают у женщин, использующих токсические дозы препарата для внебольничного прерывания беременности. Кардиотоксический эффект пахикарпина связан с прямым угнетением проницаемости мембран для активного транспорта ионов. На ЭКГ отмечаются изменения, связанные с нарушением возбудимости или проводимости сердца. Сходный механизм кардиотоксического действия имеется при острых отравлениях другими алкалоидами: аконитином, кофеином, верартрином (чемерица), вызывающими однотипные нарушения ритма и проводимости сердца. Все указанные алкалоиды представляют собой сложные азотистые вещества стероидной природы, близкие по химическому строению к наперстянке.

Адреноблокаторы ослабляют влияние симпатической импульсации на β-адренорецепторы сердца и α-адренорецепторы сосудов, блокируют положительный хроно- и инотропный эффект адреналина.

В патогенезе кардиотоксического действия β-блокаторов и блокаторов кальциевых каналов (типа верапамила) большое значение имеют угнетение сократительной способности миокарда, развитие атриовентрикулярной блокады различной степени и быстрое снижение сердечного выброса.

Тяжелые расстройства ритма и проводимости сердца наблюдаются при отравлении трициклическими антидепрессантами. Основная роль в механизме их кардиотоксического эффекта принадлежит отрицательному инотропному действию этих препаратов на сердце, в основе которого лежит угнетение активности мембранной аденозинтрифосфатазы с последующим подавлением активного транспорта ионов, повышенной возбудимости миокарда, связанной со значительным выбросом катехоламинов, развитием холинолитичских эффектов. Большую роль играет периферическое α-адреноблокирующее их действие (вазоплегия).

Окситоцин — препарат задней доли гипофиза, вызывающий сокращение матки, оказывает кардиотоксическое действие, связанное с нарушением проницаемости клеточных мембран миокарда. Электрокардиографические изменения проявляются синусовой тахикардией, замедлением внутрижелудочковой проводимости.

Хинин в токсических дозах также оказывает кардиотоксический эффект. Более подробно изучено кардиотропное действие изомера хинина — алкалоида хинина, который, как и другие антиаритмические препараты (новокаинамид, сердечные гликозиды), в токсической дозе может вызвать угнетение мембранной проницаемости для ионов калия, ухудшение деполяризации и проводимости сердца. На ЭКГ выявляются политопные экстрасистолы, за-

медление предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости. Как правило, развивается тяжелый коллапс.

При острых отравлениях героином кардиотоксический эффект обусловлен сочетанным влиянием многих факторов: антихолинэстеразного действия, усиливающего тонус блуждающего нерва, дыхательной гипоксии, вследствие угнетения дыхательного центра и снижения частоты дыхания и альвеолярной вентиляции, что способствует возникновению аритмий. Отравление героином сопровождается специфическими нарушениями ритма с молниеносным развитием фибрилляции предсердий, коллапса и отека легких. Необходимо учитывать и кардиотоксические эффекты растворителей, кустарно используемых для приготовления инъекционной формы героина.

Известно кардиотоксическое действие калия: сердечные аритмии вследствие гиперкалиемии часто возникают при острой почечной и печеночно-почечной недостаточности токсической этиологии; быстрое внутривенное введение калия может вызвать остановку сердца. При острых отравлениях растворимыми солями бария (хлорид, нитрат, хлорат, карбонат и сульфид) вследствие повышенной проницаемости мембран и капилляров развиваются брадикардия, бигеминия, групповые политопные экстрасистолы, фибрилляция желудочков.

Определенный кардиотоксический эффект присущ ФОС, способным вызвать тяжелые расстройства ритма и проводимости сердца. Токсическое воздействие ФОС на сердце связано с антихолинэстеразным влиянием на М- и Н-холинореактивные системы миокарда. В основе специфического действия ФОС лежат нарушения обмена ацетилхолина и накопление его в сердце, что изменяет нормальное содержание ионов натрия и калия и приводит к изменениям сердечного ритма. Этому же способствует возбуждение парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Тяжелые отравления ФОС могут вызвать брадикардию, нарушение атриовентрикулярной проводимости и характерное замедление проведения импульса по сократительному миокарду, что проявляется резким увеличением электрической систолы на ЭКГ. Часто развивается фибрилляция предсердий и желудочков.

ОСТРАЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

При острых отравлениях может возникнуть острая сердечно-сосудистая недостаточность: первичный токсикогенный коллапс, вторичный соматогенный коллапс, гемодинамический отек легких.

Первичный токсикогенный коллапс характеризуется внезапным и быстрым развитием острой недостаточности кровообращения. Компенсаторные механизмы не в состоянии обеспечить действенное кровоснабжение жизненно важных центров, что обычно ведет к скоропостижной смерти на месте происшествия. Первичный токсикогенный коллапс может развиться при крайне тяжелом отравлении любым высокотоксичным химическим агентом.

Вторичный соматогенный коллапс возникает в результате истощения компенсаторных резервов сердечно-сосудистой системы в условиях недостаточности функции печени, почек или органов дыхания. Такая острая сердечно-сосудистая недостаточность бывает на соматогенной стадии и является результатом токсической дистрофии миокарда.

Непосредственной причиной коллапса в позднем периоде острого отравления является падение сократительной способности миокарда вследствие метаболических и гипоксических нарушений.

Токсическая дистрофия миокарда сопровождается в целом однотипными при всех видах отравлений неспецифическими изменениями фазы реполяризации на ЭКГ по типу гипоксии: снижение сегмента S-T и сглаживание двухфазности зубцов Т в стандартных и грудных отведениях, удлинение интервала QT.

ОСТАНОВКА СЕРДЦА

При отравлении кардиотоксическими веществами может наступить смерть от первичной остановки сердца без заметных предшествующих расстройств ритма и проводимости.

Наиболее часто внезапная остановка сердца наблюдается при острых отравлениях сердечными гликозидами, тетрациклическими антидепрессантами, пахикарпином, ФОС. Помимо этого, остановку кровообращения могут вызвать отравления токсическими газами: окись углерода, синильная кислота, сернистый водород и ингаляция паров хлорных растворителей (трихлорэтилен).

Остановка сердца происходит, как правило, в диастоле; остановка сердца в систоле наблюдается крайне редко.

Остановке сердца предшествуют весьма немногочисленные клинические и электрокардиографические предвестники: цианоз кожных покровов, внезапное снижение АД, урежение пульса, постепенное удлинение интервалов PQ и QT. При остановке сердца электрическая деятельность отсутствует, на ЭКГ регистрируется изоэлектрическая линия.

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЭКЗОГЕННЫХ ИНТОКСИКАЦИЯХ

Дыхательная недостаточность (ДН) – это неспособность системы дыхания обеспечить поступление кислорода, необходимого для насыщения гемоглобина, и выведение углекислого газа, достаточное для поддержания нормальных значений pH артериальной крови. Нарушение газообменной функции легких вызывает гипоксемию при нормо- или гипокапнии, а гиповентиляция приводит к гиперкапнии и, в меньшей степени, к гипоксемии.

Классификация ДН по патогенетическому принципу:

А. Преимущественное поражение внелегочных механизмов.

1. Центрогенная ДН (токсические, метаболические и другие поражения головного и спинного мозга).
2. Нервно-мышечная ДН (интоксикации медикаментами или ФОС, метаболические и др. расстройства).
3. Болезни системы крови и транспорта кислорода (анемия, поражение системы гемоглобина и ферментов дыхательной цепи, алкалоз)
4. Патология системы кровообращения (сердечная недостаточность, гиповолемия на фоне химических ожогов, кровопотери и т.д.).

Все перечисленные внелегочные механизмы рассматриваются как первичные, т.е. возникающие раньше, чем будут поражены легкие, но при них, рано или поздно, возникает ситуация когда потребление кислорода превосходит возможности его доставки, и развивается дыхательная недостаточность.

Б. Преимущественное поражение легочных механизмов.

Эти механизмы могут как присоединяться к предыдущим, так и возникнуть первично.

1. Обструктивная ДН (центральных и периферических дыхательных путей).
2. Рестриктивная ДН.
3. Диффузионная ДН.

Все указанные механизмы поражения легких в конечном итоге приводят к нарушению вентиляционно-перфузионных отношений в легких.

Диагностика острой дыхательной недостаточности.

Определить момент развития острой дыхательной недостаточности (ОДН) бывает сложно. При появлении любых симптомов, свидетельствующих о дыхательной недостаточности, показан срочный анализ газов артериальной крови. Поступление кислорода в ткани значительно уменьшается при $SaO_2 < 90\%$ (обычно соответствует $p_aO_2 < 60$ мм рт. ст.). О выраженном нарушении альвеолярной вентиляции свидетельствует внезапное повышение $p_aCO_2 > 45–50$ мм рт. ст. При длительной гиперкапнии развитию ацидоза препятствует бикарбонатный буфер, обеспечиваемый почками. Для оценки вентиляционной функции легких определяют pH артериальной крови. Значения p_aCO_2 менее существенны. Критерии дыхательной недостаточности включают снижение $p_aO_2 < 60$ мм рт. ст. при дыхании атмосферным воздухом или снижение pH $< 7{,}35$ в сочетании с повышением $p_aCO_2 > 50$ мм рт. ст.

ОСТРЫЕ НАРУШЕНИЯ СОЗНАНИЯ В ПРАКТИКЕ ТОКСИКОЛОГА

В ОРИТ терапевт сталкивается как с различными вариантами угнетения сознания (оглушение, сопор, кома различной глубины), так и с острой спутанностью сознания (делириозное состояние или метаболическая энцефалопатия).

Кома — бессознательное состояние, характеризующееся полным отсутствием чувствительности к внешним раздражителям. Кома может быть вызвана множеством различных метаболических нарушений и структурных повреждений. Для эффективного лечения необходим точный диагноз вызвавшего ее заболевания, чему максимально способствует применение системного подхода.

Ступором и комой осложняются заболевания, поражающие оба полушария головного мозга и ствол мозга.

Диагностические мероприятия у больных в коме проводятся одновременно с обеспечением неотложных лечебных воздействий, указанных выше.

В целях дифференциальной диагностики необходимы инструментальные исследования, включающие рентгенографию черепа и шейного отдела позвоночника, а также консультация невролога (нейрохирурга), который определяет дальнейшее направление диагностического поиска:

- компьютерная или магнитно-резонансная томография;
- ЭЭГ;
- ультразвуковая допплерография;
- люмбальная пункция с анализом спинномозговой жидкости (проведение данной манипуляции возможно после консультации окулиста и исключения признаков повышения ВЧД – отека и элевации дисков зрительного нерва и исключения признаков вклинения головного мозга).

Повышение ВЧД является неотложной клинической ситуацией, требующей выполнения соответствующих мероприятий, направленных на его снижение, что позволяет избежать вторичного повреждения головного мозга за счет компрессии его тканей или снижения церебрального кровотока. Проведение указанных выше диагностических мероприятий позволяет установить причины повышения ВЧД и, соответственно, ключевыми являются мероприятия, направленные на ее устранение (оперативное и консервативное лечение). Лечение должно быть максимально агрессивным и строиться на основании инвазивного мониторинга ВЧД, если это возможно.





ИНТОКСИКАЦИИ КАК ПРИЧИНА КОМЫ

Наиболее часто в токсикологической практике причиной коматозного состояния является воздействие:

- барбитуратов;
- глютатимида;
- алкоголя;
- бензодиазепинов;
- опиатов и героина;
- кокаина;
- трициклических антидепрессантов;
- лития;
- вальпроата;
- салицилатов и ибупрофена;
- натрия нитропруссида.

Отравления техническими жидкостями (метанол, этиленгликоль, хлорированные углеводороды), антихолинэстеразными препаратами, окисью углерода также приводят к коматозным состояниям.

Острая спутанность сознания (делирий или метаболическая энцефалопатия) характеризуется нарушением внимания с сопутствующими расстройствами восприятия, поведения и когнитивных функций. Эти состояния являются либо самостоятельными расстройствами, либо фазой, предшествующей коме, либо выходу из нее. Следовательно, рассмотренные выше причины коматозных состояний могут быть и причиной острой спутанности сознания. Остановимся на отличительных чертах этих состояний. Наиболее частыми причинами делириозных состояний являются:

1. Синдром отмены:
   - алкоголя;
   - пропандиолов (хлоралгидрат, мепробамат);
   - седативно-гипнотических препаратов (барбитураты, бензодиазепины);
   - наркотических препаратов.
2. Введение экзогенных токсических веществ:

а) злоупотребление:

- алкоголем;
- амфетамином;
- кокаином;
- LSD;
- фенциклидином;

б) использование в лечении:

- антиаритмических препаратов (лидокаин, мексилетин, новокаинамид, хинидин);
- антибиотиков (пенициллин, рифампицин);
- препаратов с холинолитическим эффектом (атропин, трициклические антидепрессанты, фенотиазины, димедрол, пипольфен, циметидин, ранитидин);
- β-блокаторов (пропранолол);
- наркотических анальгетиков (меперидин, морфин, пентазоцин).

3. Отравления:
   - окисью углерода;
   - тяжелыми металлами;
4. Энцефалопатия Вернике.
5. Гипертензивные кризы.
6. Гипоксия.
7. Гипогликемия.
8. Гипоперфузия головного мозга.
9. Внутричерепное кровотечение.
10. Менингит (энцефалит).

В ОРИТ наиболее часто встречаются делириозные состояния, связанные с холинолитическими эффектами препаратов (расширенные зрачки, теплая кожа, эритема, сухие слизистые, снижение или отсутствие кишечной перистальтики). Антидотом является физостигмин (аминостигмин) — 1–2 мг внутривенно медленно.

Наркотически-индуцированный делирий купируют подкожным или внутривенным введением налоксона гидрохлорида в дозе 0,4 мг. Одной или двух доз достаточно для купирования эффектов, вызванных короткодействующими наркотиками (морфин: $T_{1/2}$ = 4 часа), тогда как для длительно действующих наркотиков (метадон: $T_{1/2}$ = 50-60 часов) необходимы повторные дозы.

У больных с алкоголизмом делирий развивается на 2–3 день после отмены алкоголя. Развитие делирия часто удается предотвратить применением бензодиазепинов при появлении предвестников (лихорадка, тремор, тахикардия, гипертензия). При развитии делирия препаратами выбора являются: у молодых людей диазепам (внутривенное введение), у пожилых больных и с нарушениями функций печени – лоразепам, но при необходимости быстрого достижения эффекта предпочтительнее диазепам (по 5 мг каждые 5 минут до достижения эффекта). Описаны случаи необходимости введения более 2,5 г диазепама для лечения тяжелого делириозного состояния. Дополнительно применяются β-блокаторы и клонидин. Также в этих состояниях полезно применение нейролептиков (галоперидол, дроперидол), леривона и геминеврина.

ТОКСИЧЕСКАЯ ГЕПАТОПАТИЯ

Изменения в структуре и функции печени, проявившиеся в результате воздействия подозрительного вещества, могут варьироваться от минимальных биохимических изменений до острого печеного некроза, цирроза и новообразований печени.

Заболевания печени, вызванные приемом как токсикантов, так и веществ к ним не относящимся, могут быть описаны следующими терминами.

Гепатотоксичность является заболеванием печени вследствие предсказуемой (дозозависимой) токсичности некоторых веществ (истинных гепатотоксинов);

Неблагоприятные (извращенные, неожиданные) реакции на вещество — вредный и неожиданный эффект при приеме какого-либо вещества (чаще всего лекарственного препарата) в дозе, которая у большинства людей не вызывает заболевания печени.

Факторы риска возникновения токсической гепатопатии.

Многие факторы влияют на риск возникновения токсического поражения печени. При приеме дозозависимых гепатотоксинов (парацетамол, метатрексат) к определяющим факторам относятся их доза, концентрация в крови и длительность приема. При приеме же веществ, вызывающих повреждение печени лишь у небольшой части людей в результате неблагоприятной, неожиданной реакции, к таким факторам риска могут быть отнесены срок прошедший от момента приема подозрительного вещества, возраст, пол, наследственность, инфекционные заболевания.

Хроническое употребление алкоголя снижает порог и повышает тяжесть токсического поражения печени, вызванного парацетамолом, изониазидом, и предрасполагает к развитию метотрексат-зависимого фиброза.

Ожирение является фактором, предрасполагающим к развитию галотанового гепатита, тогда как голодание повышает риск развития токсичного действия на печень парацетамола.

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

На настоящем уровне накопленных знаний для клинициста могут быть полезны следующие классификации гепатотоксических веществ и вызываемых ими повреждений печени.

На основании клинических и лабораторных данных повреждение печени может быть подразделено следующим образом:

Острое повреждение печени. Токсиканты могут вести либо к дистрофии и/или некрозу гепатоцитов, или к ухудшению тока желчи, либо и к тому, и к другому одновременно.

Классификация гепатотоксических веществ и основная характеристика каждой группы

Категория вещества	Частота отравлений	Воспр. в эксп.*	Зависимость от дозы	Механизм	Гист. повр.**	Примеры
«Внутренняя» токсичность						
Прямые	Высокая	Да	Да	Прямое искажение и разрушение структурной основы клеточного метаболизма	Некроз (зональный) и/или стеатоз	CCl_4, $CHCl_3$, фосфор
Непрямые:						
цитотоксические	Высокая	Да	Да	Взаимодействие со специфическими метаболическими путями, ведущее нарушению структуры	Стеатоз или некроз	Этионин, микотоксин
холестатические	Высокая	Да	Да	Взаимодействие с печеночным экскреторным механизмом, ведущее к холестазу	Желчные цилиндры	Иктерогенин С-17-алкилированные анаболики и контрацептивы
Идиосинкразия						
Гиперчувствительность	Низкая	Нет	Нет	Лекарственная аллергия	Некроз или холестаз	Сульфониламиды, салицилаты, галотан
Метаболические нарушения	Низкая	Нет	Нет	Продукция гепатотоксичных метаболитов	Некроз или холестаз	Ипрониазид, изониазид, галотан

* Воспр. в эксп. — воспроизводимость в эксперименте;
** Гист. повр. — тип гистологических повреждений.

Когда поражение печени обусловлено в первую очередь повреждением гепатоцита – оно называется цитотоксическим.

Когда поражение печени связано в основном нарушением экскреции желчи с незначительным (или вообще отсутствующим) повреждением гепатоцитов — оно называется холестатическим.

Когда повреждение имеет черты цитотоксичности и холестаза – оно называется смешанным.

Существуют определенные связи между видом гепатотоксина и формой вызываемого им повреждения. Большинство из хорошо известных истинных гепатотоксинов вызывают главным образом цитотоксическое повреждение. Лишь некоторые из них связаны с холестатическим вариантом. Большая часть лекарств, которые вызывают повреждение печени по механизму идиосинкразии, вызывает холестатическое повреждение. Оставшаяся часть является причиной либо цитотоксического, либо смешанного повреждения.

Цитотоксическое повреждение печени. Дистрофия, некроз и стеатоз гепатоцитов в различной комбинации вызываются определенными агентами. Действительно, повреждение паренхимы печени, вызванное химическими веществами, может, в принципе, вызвать все типы острого повреждения из известных в гепатологии.

Классификация гепатопатии по степени тяжести:

Легкая степень гепатопатии характеризуется наличием каких-либо клинических признаков поражения печени. Нарушения функции печени выявляются только при лабораторных и инструментальных исследованиях (слабо выраженная гипербилирубинемия — 30–45 мкмоль/л, не более, чем двукратное повышение уровня трансаминаз крови).

При гепатопатии средней степени появляются клинические симптомы поражения печени: увеличение и болезненность, в отдельных случаях печеночная колика, желтуха, явления геморрагического диатеза; содержание билирубина в крови составляет 50–90 мкмоль/л в сочетании с более выраженными изменениями лабораторных и инструментальных данных; отмечается диспротеинемия.

Гепатопатия тяжелой степени (острая печеночная недостаточность) наряду с изменениями, свойственными гепатопатии средней тяжести, характеризуется развитием печеночной энцефалопатии, в патогенезе которой большое значение имеет накопление в крови продуктов белкового обмена (аминокислоты, фенолы, аммиак), обладающих церебротоксическим действием. Печеночная энцефалопатия протекает в виде гепатаргии (сонливость, возбуждение, бред, галлюцинации) и печеночной комы. Содержание общего билирубина составляет от 60-200 до 400 мкмоль/л.

Крайней степенью проявления токсической гепатопатии является фульминантная печеночная недостаточность (ФПН), которая развивается в ре-

зультате массивного гепатоклеточного повреждения и/или некроза у больных с наличием или отсутствием предшествующих заболеваний печени.

Наиболее частыми причинами экзотоксического повреждения печени и ФПН являются:

1. Лекарственная и химическая (отравления) гепатотоксичность:

а) вещества с прямой гепатотоксичностью:

- ацетаминофен;
- аспирин;
- алкоголь;
- четыреххлористый углерод;
- тяжелые металлы;
- метотрексат;
- грибные токсины;
- фосфор;

б) вещества, вызывающие нарушения метаболизма в печени:

- андрогены;
- эстрогены;
- этанол
- тетрациклин при внутривенном введении;

в) вещества, вызывающие поражения, сходные с вирусными:

- галотан;
- изониазид;
- оксациллин;
- фенитоин;
- сульфониламиды;
- вальпроевая кислота;

г) вещества, вызывающие гранулематозный гепатит

- аллопуринол;
- гидралазин;
- фенитоин;
- хинидин;

д) вещества, вызывающие воспалительный холестаз:

- хлорпромазин;
- хлорпропамид;
- эритромицин;
- пропилтиоурацил;

- тиазиды;

е) вещества, вызывающие хронический активный гепатит:

- ацетаминофен;
- аспирин;
- изониазид;
- метилдофа;
- нитрофурантоин.

2. Ишемия и гипоксия.
3. Острая лево- и правожелудочковая недостаточность, гипотензия и шок, связанные с тяжелым отравлением.

Все причины, вызывающие ФПН, приводят к нарушению одной или нескольких основных функций печени:

1. Поддержание кислотно-основного состояния за счет метаболизма лактата.
2. Метаболизм медикаментов и детоксикация.
3. Метаболизм глюкозы и липидов.
4. Синтез белков (иммуноглобулинов, факторов свертывания, альбумина).
5. Фагоцитоз повреждающих веществ и микроорганизмов.

ДИАГНОСТИКА ФПН

1. Диагностика этиологического фактора.
2. Клинические данные:

а) дисфункция ЦНС: спутанность сознания, раздражительность, нарушения ассоциативных связей в коре головного мозга (невозможность обратного счета, смена фаз сна и бодрствования), угнетение сознания разной степени выраженности;

б) лихорадка, наиболее характерна в ранние сроки, тогда как на поздних сроках развивается гипотермия;

в) нарушения пигментного обмена (желтуха разной степени выраженности);

г) асцит и периферические отеки вследствие портальной гипертензии (кожные, эндоскопические и ультразвуковые признаки), гипоальбуминемия;

д) признаки нарушения свертывающей системы (петехиальная сыпь, гематомы, кровотечения, тромбозы);

е) гипоксемия;

ж) респираторный дистресс синдром взрослых (развивается у $^1/_3$ больных);

з) инфекционные осложнения.

3. Лабораторные данные:

а) лейкоцитоз с нейтрофилией;

б) повышение уровня печеночных трансаминаз;

в) гипербилирубинемия, обычно предшествующая снижению уровня альбумина и удлинению протромбинового времени;

г) гипогликемия (выраженная печеночная деструкция приводит к нарушению глюконеогенеза);

д) признаки синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (вследствие нарушения синтеза факторов свертывания крови и недостаточной элиминации печенью продуктов деградации фибрина), а имеющееся при этом снижение синтеза антитромбина приводит к развитию тромбозов;

е) повышение уровня аммиака артериальной крови (наличие энцефалопатии без повышения этого показателя помогает исключить печеночный характер мозговых расстройств), однако следует помнить, что у больных с тяжелой белковой недостаточностью уровень аммиака значительно снижается.

В настоящее время не существует специфической терапии ФПН. Поддерживающее лечение должно быть направлено на обеспечение адекватного питания и гемодинамики, а также на выявление и лечение наиболее часто встречающихся осложнений:

1. Печеночная энцефалопатия.
2. Отек мозга.
3. Бактериальные инфекции.
4. Гастроинтестинальное кровотечение.
5. Коагулопатия.
6. Почечная недостаточность.

Печеночная или порто-системная энцефалопатия (ПСЭ) – это наиболее частое фатальное осложнение ФПН. При этом важно исключить принципиально обратимые причины нарушения сознания: а) гипогликемию; б) инфекцию; в) электролитный дисбаланс; г) передозировку лекарственными препаратами (в частности, седативными); д) гипоксемию; е) дефицит витаминов.

ПСЭ развивается вследствие тяжелого поражения печени и шунтирования крови из портальной системы в обход печени непосредственно в системный кровоток. ПСЭ также может являться следствием воздействия токсинов, продуцируемых бактериями кишечника и не обезвреживаемых в печени (аммиак, жирные кислоты, меркаптаны и другие ложные нейротрансмиттеры). ПСЭ характеризуется нарушениями сознания и интеллекта и изменением личности больного. В курабельных случаях нарушения сознания поддаются соответствующей терапии в течение нескольких дней.

Важно помнить о факторах, ухудшающих течение ПСЭ:

1. Желудочно-кишечное кровотечение увеличивает количество белков в просвете кишки и, соответственно, продукцию аммиака.
2. Уменьшение внутрисосудистого объема (кровотечение или использование диуретиков).

3. Алкалоз и гипокалиемия также увеличивают продукцию аммиака.

Удаление большого объема асцитической жидкости может привести к транслокации сосудистого объема в полость брюшины, снижая, таким образом, перфузию печени. Потеря массы тела при использовании диуретиков не должна превышать 500-900 г в сутки.

4. Лекарственные препараты. Применение лекарств при ФПН проводится только по жизненным показаниям (особенно наркотических анальгетиков, седативных препаратов и блокаторов гистамина).
5. Возникновение спонтанного бактериального перитонита.

Диагноз ПСЭ основывается на клинических данных и подтверждается ЭЭГ (высокоамплитудные дельта- и трехфазные волны – специфические признаки, однако, часто регистрируется неспецифическое диффузное снижение активности), повышением уровня аммиака в артериальной крови и глутамина в спинномозговой жидкости, тогда как при компьютерной томографии определяется неспецифический диффузный отек головного мозга.

При предполагаемой ПСЭ необходимо проводить соответствующее лечение (положительный ответ на него ex juvantibus будет свидетельствовать в пользу ПСЭ):

а) коррекция предрасполагающих факторов (кровотечения, лекарственной передозировки, алкалоза, гиповолемии) – ключ к успеху. При диагностированной ПСЭ необходимо ограничение приема белков и профилактика гастроинтестинальных кровотечений для снижения образования церебральных токсинов. Ароматические аминокислоты (фенилаланин, тирозин) вовлекаются в патогенез ПСЭ, поэтому при ПСЭ для возмещения белка используются смеси с преимущественным содержанием алифатических аминокислот (валин, лейцин, и изолейцин) при нормальном содержании ароматических аминокислот.

б) слабительные и клизмы снижают продукцию нитрогенных токсинов микроорганизмами кишечника, но необходимо избегать выраженной диареи, так как при этом снижается внутрисосудистый объем. Неомицин в дозах 2–4 г per os или в клизме 1–2 раза в день позволяет снизить бактериальную обсемененность кишечника и, соответственно, продукцию токсинов (в редких случаях он вызывает обратимую диарею, нефро- и ототоксичность, так как около 5% препарата все же абсорбируется и действует системно).

в) введение лактулозы (синтетического неабсорбируемого и плохо метаболизируемого дисахарида) приводит к увеличению количества лактобацилл и повышению кислотности в просвете кишечника. Лактулоза вследствие этих механизмов вызывает ацидотическую диарею и, соответственно, уменьшает всасывание нитрогенных токсинов. Первоначально, лактулоза вводится ежечасно по 10 мл до наступления слабительного эффекта. Поддерживающие дозы должны обеспечивать жидкий одно- или двухкратный стул. Избыточное

введение лактулозы приводит к выраженной диарее и снижению внутрисосудистого объема, ухудшению перфузии печени и гепаторенальному синдрому.

г) показана эффективность внутривенного введения раствора Гепастерил А (450–900 мл/сут) и орницетила (3–20 г/сут).

д) экспериментальные данные о применении L-Допа и бромкриптина, а также антагониста бензодиазепинов (флумазенила) показывают их эффективность при лечении ПСЭ. Но в настоящее время нет достаточного опыта их клинического применения.

ТОКСИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

Токсическая нефропатия — один из наиболее частых патологических синдромов, она включает в себя нарушение выделительной функции почек и их участия в поддержании гомеостаза. Нарушается постоянство объема, ионного состава, осмотическое давление и кислотно-основное состояние внеклеточной жидкости, а также физико-химические свойства внутриклеточной среды.

Экзотоксические поражения почек можно разделить на специфические, отражающие непосредственное повреждающее влияние ряда нефротропных химических веществ на почечный эпителий, и неспецифические, составляющие реакцию почек на химическую травму.

Специфические поражения почек возникают при острых отравлениях нефротоксичными веществами, вызывающими при активном транспорте деструкцию выделительного эпителия канальцев с развитием общей патоморфологической картины выделительного некронефроза. Нарушения касаются преимущественно проксимальных канальцев почек, которые осуществляют основную работу по реабсорбции всего количества профильтрованного клубочками токсичного вещества, белков, глюкозы, большей части воды и электролитов.

Основное проявление токсической нефропатии, встречаемое в ОРИТ острая почечная недостаточность (ОПН).

ОПН это потенциально обратимое острое состояние нарушения почечной функции, проявляющееся неспособностью почек поддерживать гомеостаз.

ОПН включает:

- нарушения водного баланса: олиго- и анурия (являющаяся по длительности умеренной до 3 суток, значительной — 5–8 суток, предельной — более 9 суток);
- нарушение выделения азотистых шлаков: повышение уровня креатинина и мочевины крови (степень прироста мочевины считается умеренной — менее 3 ммоль/сут, значительной 3–6 ммоль/сут, предельной — более 7 ммоль/сут);
- гипергидратацию (отеки лица, конечностей, интерстициального пространства легких увеличение корней легких в виде бабочки, отек мозга);
- гипертензию;
- гиперкатаболизм и гиперпротеинемию;
- дизэлектролитемию (гиперкалиемия, гипонатриемия, гиперфосфатемия, гипокальциемия или гиперкальциемия в восстановительную фазу ОПН, особенно при рабдомиолизе);
- гиперосмолярность;

- метаболический ацидоз (задержка сульфатов и фосфатов);
- генерализованные инфекции (особенно мочевыводящих путей);
- нарушения свертывающей системы (желудочно-кишечное кровотечение).

Для определения тактики лечения необходимо выяснить причину ОПН и, в первую очередь, определить ее форму (преренальную, ренальную и постренальную).

Преренальные причины вызывают значительное снижение почечной перфузии и клубочковой фильтрации и включают:

- значительное снижение объема циркулирующей крови;
- снижение эффективной перфузии почек (гипотензия, сердечная недостаточность);
- заболевания сосудов почек (стеноз почечных артерий)
- потеря Cl^- при повторной рвоте (хлорпривная нефропатия).

Уровни поражения при постренальной ОПН включают:

- почечные канальцы (мочевая кислота, оксалаты);
- почечные лоханки (камень, опухоль);
- соединение мочеточников с лоханками (камень, папиллярный некроз);
- мочеточник (камень, тромб, опухоль, отек, сдавление);
- выход из мочевого пузыря (аденома предстательной железы, опухоль, камень, стриктура);
- уретра (стриктура, аденома предстательной железы, травма).

Почечные (паренхиматозные) причины:

а) острый канальцевый некроз и его предрасполагающие факторы:

- хирургические вмешательства (60% случаев);
- хроническая почечная недостаточность (креатинин > 2,5 мг%);
- сахарный диабет (с протеинурией);
- протеинурия (особенно при парапротеинемии);
- наличие аллергических реакций в анамнезе;
- хроническая печеночная недостаточность;
- пожилой возраст (старше 75 лет);
- периферические сосудистые заболевания (облитерирующий атеросклероз);

б) стеноз почечной артерии, гипоксия, гипотензия (так как реабсорбция в канальцах производится против градиента концентрации, являясь энергетически зависимым и, соответственно, наиболее чувствительным к гипоксии процессом);

в) влияние нефротоксических веществ:

- аминогликозиды и другие антибиотики;

- контрастные (радиографические) вещества;
- тяжелые металлы;
- органические растворители, этиленгликоль;
- метоксифлюран;
- антинеопластические препараты;
- гемолитические яды (высвобождая гемоглобин);
- миоглобин (синдром позиционного сдавливания);

г) заболевания почек:

- острый первичный и вторичный гломерулонефрит;
- тубулоинтерстициальный нефрит;
- радиационный нефрит;
- почечный васкулит;
- кристалло- или парапротеин-индуцированные клубочковые или канальцевые заболевания.

Для дифференциального диагноза между преренальными и ренальными *причинами ОПН наряду с верификацией этиологических факторов*, указанных выше (сбор анамнеза, физикальные данные, инвазивный мониторинг гемодинамики), необходимо произвести дополнительные лабораторные исследования и рассчитать соответствующие коэффициенты. В таблице приведены основные дифференциально-диагностические критерии.

При этом сыворотку и мочу нужно забирать одновременно, до начала введения жидкости и диуретиков. Эти критерии не имеют значения у пожилых больных, при циррозе печени, а также при развитии ОПН на фоне поражения почек (острый гломерулонефрит, васкулит, введение контрастных веществ).

В течении ОПН выделяют 3 стадии:

1. Олиго- или анурическая.
2. Полиурическая (восстановление диуреза).
3. Восстановления функции почек.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ:

1. Ультразвуковое исследование (основное внимание обращают на наличие обеих почек, их размеры, поверхность, наличие гидронефроза, тромбоза почечных вен, камней, опухолей).
2. Ретроградная пиелография.
3. Выделительная урография.
4. Биопсия почки
5. Цистоскопия.

6. Компьютерная томография и ангиография почек.
7. Посев мочи.

ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОТРАВЛЕНИЙ

Лабораторно-инструментальная диагностика в клинической токсикологии проводится по обычным методикам; используются все показатели, отражающие гомеостазис организма.

Характерной чертой химико-токсикологического анализа является необходимость использования инструментальных экспресс-методов определения токсичных веществ в биологических средах организма (кровь, моча, цереброспинальная жидкость, диализирующие растворы и т.д.) в максимально короткие сроки (1–2 часа), обладающих достаточной точностью и специфичностью. Этим требованиям отвечают физико-химические методы инструментального экспресс-анализа: тонкослойная хроматография (ТСХ), газожидкостная хроматография (ГЖХ), спектрофотометрия (СФМ), масспектрометрия и хроматомасспектрометрия. Выбор метода определяется, в основном, физико-химическими свойствами токсичных веществ, вызывающих отравление, а также способами их извлечения из той или иной биологической среды.

Показатель	Преренальная ОПН	Острый тубулярный некроз
Креатинин крови	> 4 редко	> 4 часто
Мочевина/креатинин	< 20	10-15
Na мочи	< 20	> 40
Осмолярность мочи	> 500	< 350
Креатинин мочи/креатинин плазмы	> 40	< 20
Мочевина мочи/мочевина плазмы	> 8	< 3
Экскретируемая фракция натрия: отношение моча/плаза (по Na) к моча/плазма (по креатинину), умноженное на 100%	< 1%	> 1%
Индекс почечной недостаточности: отношение Na мочи к моча/плазма по креатинину	< 1	> 1
Мочевой осадок	Бедный, гиалинизированные и мелко-гранулированные цилиндры	Канальцевые эпителиальные клетки, темные цилиндры

В лабораторной токсикологической диагностике широко используется метод ГЖХ, оптимальными особенностями которого являются высокая специфичность и чувствительность, быстрота проведения анализа (10–15 минут), малые количества исследуемого биосубстрата, сравнительная простота выполнения и достаточная объективность полученных результатов, наличие современного отечественного оборудования — аппаратов серии «Цвет», а также зарубежных компьютеризированных систем «Биорад». С помощью этого метода возможно качественное и количественное определение ряда летучих токсичных веществ, таких как этиловый алкоголь и некоторые его суррогаты (спирты C_1 — C_5, хлорированные углеводороды), ФОИ и др.

Применение современных методов химико-токсикологического анализа в клинической практике, кроме обоснования клинического диагноза, позволяет осуществлять систематический контроль за динамикой выведения токсичных веществ из организма при использовании различных способов искусственной детоксикации, проводить необходимые сопоставления с концентрацией в биологических средах токсичных веществ и их метаболитов.

Однако для достаточно быстрого выполнения лабораторного анализа необходимо иметь информацию о клинических данных отравления, что позволит сократить перечень исследуемых токсикантов. Учитывая большое количество наименований токсичных веществ, которые могут послужить причиной отравления, их ненаправленный лабораторный поиск в биологическом материале может занять слишком много времени и вследствие этого потерять свое клиническое значение.

Общая схема химико-токсикологического исследования для клинических целей, которое обычно проводится в специальной лаборатории центра по лечению отравлений, может быть представлена следующим образом:

1. На догоспитальном этапе: сбор бригадой «Скорой помощи» или врачом первичного контакта вещественных доказательств отравления; медикаментов (порошки, таблетки, ампулы), подозрительных жидкостей в посуде и т.д.

Посуда с жидкостью транспортируется только в хорошо закупоренном виде, применение марлевых и ватных тампонов в качестве пробки недопустимо. Если остатки подозрительной жидкости находятся в стакане, то их следует перелить в чистую посуду. При промывании желудка у больных необходимо собрать во флакон с пробкой первую порцию промывных вод (100–150 мл) и доставить вместе с больным в стационар.

При подозрении на отравление веществами, имеющими очень короткую токсикогенную фазу (угарный газ), необходимо взять кровь из вены в гепаринизированную пробирку.

2. В стационаре:

- взятие проб крови и мочи до начала проведения инфузионной терапии. Для взятия крови удобно использовать вакуумтейнеры или чистые флаконы из-под антибиотиков с резиновыми пробками, куда заранее добавляют гепарин в качестве антикоагулянта (2 капли на 10 мл крови).
- определение врачом-токсикологом направления в поиске какого-либо токсичного вещества или принадлежности к определенной группе на основании клинической симптоматики и инструментальных данных и выявлении вещественных доказательств для сужения круга подозреваемых веществ. В направлении на исследование необходимо, помимо указания паспортных данных больного, указать точное время забора биосред и предполагаемое вещество (либо группу веществ), вызвавших интоксикацию. При наличии токсиканта, либо емкости, где он хранился – отправить их на исследование с сопроводительными документами.
- собственно химико-токсикологическое исследование, первым этапом которого является изолирование токсичного вещества из биологического материала. Применяются следующие методы изолирования:

а) экстракция органическими растворителями при различных pH (барбитураты, алкалоиды, ФОИ и др.); в некоторых случаях необходима очистка выделенных веществ с помощью реэкстракции и тонкослойной хроматографии;

б) дистилляция (спирты, органические растворители и др.);

в) минерализация (металлы);

г) деструкция (тяжелые металлы и др.).

Вторым этапом химико-токсикологического анализа является качественное определение и выявление того или иного вещества с помощью известных химических реакций или инструментальными методами (ТСХ, ГЖХ, СФ и т.д.).

Третьим этапом является количественное определение токсичных веществ в биосредах с помощью соответствующих методик. При анализе методом ГЖХ в один прием проводится как качественная, так и количественная идентификация ядов.

3. При химико-токсикологическом анализе неизвестного яда исследованию вначале подвергают пробы мочи для хроматографического скрининга щелочных, нейтральных и кислых извлечений (при определении лекарственных препаратов), летучих веществ (при определении алкоголя и его суррогатов), для проведения некоторых частных капельных химических реакций. При качественном обнаружении какой-либо группы веществ в последующем проводится их количественное определение.

Для выбора тактики лечения необходимо знать количественное содержание только некоторых токсикантов в крови пострадавших. Превышение нижеперечисленных величин требует проведения либо эфферентных методов лечения, либо специальных программ антидотной терапии.

Ацетаминофен	> 300 мг%
Дигоксин	> 2,5 нг/мл
Теофиллин	> 30 мкг/мл
Салицилаты	> 100 мг%
Этиленгликоль	> 25 мг%
Метанол	> 25 мг%
Железо	> 350 мг%
Этанол	> 200 мг%

Количественное определение трициклических антидепрессантов, бензодиазепинов, антикоагулянтов, гипотензивных, антигистаминных препаратов, опиатов не привносит какой-либо новой информации и не влияет на тактику лечения пострадавших.

Таким образом, окончательный диагноз отравления ставит врач-токсиколог на основании результатов химико-токсикологического анализа в комплексе с данными клинического обследования больных.

Важно помнить, что отрицательный лабораторный токсикологический скрининг не исключает наличие экзогенной интоксикации, что может быть обусловлено как диагностическими возможностями самой лаборатории (оснащенностью), так и особенностями токсикокинетики ксенобиотиков. При несовпадении данных лабораторного исследования и клинической картины интоксикации необходим непосредственный контакт врача-лаборанта (химика-эксперта) и клинициста.

К биохимическим тестам, оказывающих помощь в установлении этиологического диагноза и патогенеза интоксикаций относятся:

1. Определение истинной и ложной холинэстеразы крови, являющихся маркером как воздействия антихолинэстеразных веществ (ФОС), так и функционального состояния печени.
2. Определение содержания метгемоглобина (кровь на свету имеет шоколадный оттенок) при отравлении метгмоглобинообразователями.
3. Определение карбоксигемоглобина при отравлении СО.
4. Определение содержания железа и меди (масспектрометрическим методом).
5. Определение ТОИ, с помощью которого можно рассчитать количество этанола и его суррогатов при условии отсутствия других осмотически активных веществ крови (маннитол, реоглюман). Для этого аппаратным методом определяют осмолярность крови (измеренная). По формуле на данный момент времени рассчитывают осмолярность крови.

Расчетная осмолярность = 2[Na]+[азот мочевины крови] / 2,8 + [глюкоза] / 18

ТОИ = [Расчетная осмолярность] – [Измеренная осмолярность]

Содержание токсикантов определяется по формулам:

1. Этанол = [ТОИ] × 4,3 (мг%).
2. Метанол = [ТОИ] × 2,6 (мг%).
3. Этиленгликоль = [ТОИ] × 6,2 (мг%).

6. Определение кислотно-основного и газового состава крови. Метаболический ацидоз с повышенным анионным интервалом (АИ = [Na]–([Cl]+[HCO_3]), в норме 12±4 мэкв/л) наиболее часто встречается при отравлении этанолом, метанолом, этиленгликолем, салицилатами, паральдегидом.
7. Определение свободного гемоглобина плазмы и мочи при отравлении гемолитическими ядами.
8. Определение миоглобина мочи при миолизе.

Существуют экспресс-тесты на определение токсиканта:

1. Иммуноферментные тесты на наркотики, бензодиазепины, амитриптилин и барбитураты.
2. Наборы для определения этиленгликоля и метанола.
3. Метод медной проволоки.

При внесении в пламя спиртовки медной проволоки, протравленной в азотной кислоте и смоченной в исследуемой моче, появляется зеленое окрашивание пламени, что свидетельствует о наличии в моче хлорированных углеводородов. Появление запаха формальдегида свидетельствует о возможном наличии метанола в исследуемой жидкости.

4. Метод капли в воде (проба на карбоксигемоглобин).

Пробы проводят на предметных стеклах или тарелках: наносят стеклянной палочкой по одной капле исследуемую и контрольную кровь; с помощью пипетки к ним добавляют по одной капле соответствующего реактива и перемешивают разными концами стеклянной палочки. Кровь, содержащая окись углерода, не меняет цвет, контрольная капля изменяет окраску:

- при пробе Гоппе-Зейлера (с 33% NaOH или KOH) меняет свой цвет на бурый за счет образования щелочного гематина;
- при пробе Либмана (с раствором формальдегида) кровь приобретает коричневато-черную окраску за счет образования формалинового пигмента;
- при пробе Залесского (с концентрированным раствором) приобретает зеленый цвет;
- при пробе Сидорова к 2 мл 10% р-ра крови на дистилляте добавляют по 3–5 капель 20% р-ра желтой кровяной соли и 0,1% р-ра бихромата калия, тщательно перемешивают. Раствор, содержащий карбоксигемоглобин, приобретает карминово-красную окраску. Нормальная кровь — коричнево-зеленую;
- при пробе Кункеля–Ветцеля в пробирку к нескольким миллилитрам исследуемой крови добавляют тройной объем воды и приблизительно $^1/_3$ по объему 1–3% танина, смесь встряхивают и оставляют на некоторое время; образовавшийся осадок имеет ярко-красный цвет (в контрольной крови осадок приобретает коричнево-красную окраску).

5. Проба с водой для обнаружения хлорированных углеводородов.

В пробирку с водой вносится капля исследуемого вещества; при наличии хлорированных углеводородов они погружаются на дно и не растворяются.

Применение инструментальных методов исследования в диагностике экзогенных интоксикаций. Из них рутинно используются в ОРИТ:

1. Рентгенологическое исследование: а) органов грудной клетки – верификация токсического и кардиогенного отека легких, осложнений интоксикации и проводимых манипуляций; б) брюшной полости – наличие безоаров при отравлении железом.
2. ЭКГ: используется для оценки характера и степени токсического поражения сердца: нарушений ритма и проводимости, процессов реполяризации миокарда.
3. Неинвазивный мониторинг гемодинамики (интегральная реография): оценка сердечного выброса, общего периферического сопротивления, объема внутриклеточной и внеклеточной жидкости, что позволяет верифицировать вариант токсического воздействия на гемодинамику и дифференцировано проводить инфузионную и инотропную терапию: а) кардиотропный (синдром малого выброса); б) нарушение периферического сопротивления (снижение при отравлении α-адренолитиками, повышение – при «централизации» кровообращения); в) снижение внутрисосудистого объема (прижигающие яды, дихлорэтан); г) различные комбинации (дихлорэтан, ФОС).
4. Фиброгастроскопия: верификация характера и выраженности химического ожога слизистых (колликвационный при воздействии щелочей и коагуляционный – при кислотах), наличие безоаров из препаратов железа, очника кровотечения. Этот метод позволяет установить трансдуоденальный зонд для осуществления кишечного лаважа, проводить мероприятия по местной остановке кровотечения.
5. Фибробронхоскопия: верификация аспирации содержимого желудка, как дополнительного пути поступления яда, химического и термического ожога (при отравлении на пожарах) и позволяет провести бронхиальный лаваж.

6. УЗИ позволяет уточнить признаки токсической миокардиодистрофии, гепато- и нефропатии. Исследование сердца позволяет определить параметры центральной гемодинамики (ударный объем, сердечный выброс, диастолическую функцию, участки гипокинезии миокарда, давление в легочной артерии, размеры полостей сердца, состояние перикарда и наличие жидкости в плевральных полостях). УЗИ брюшной полости — состояние печени (размеры, участки некрозов), почек (размеры, соотношение коркового и мозгового слоя), наличие свободной жидкости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современный мир заставляет жить человека в обстановке токсикологической напряженности, обусловленной экологическими и технологическими катастрофами, профессиональными вредностями, несчастными случаями в быту. Около 10 млн наименований химических соединений — ксенобиотиков, синтезированных к настоящему времени, представляют потенциальную опасность для здоровья населения. В этих условиях трудно переоценить значение информационной поддержки в работе, как врачей-токсикологов, так и врачей первого контакта для овладения полным объемом знаний по клинической токсикологии. Трудности практического врача, встречающегося со случаями острых отравлений можно разделить на две категории: стратегические, касающиеся необходимости установления конкретного ядовитого агента, вызвавшего отравление, и тактические, касающиеся выбора способов лечения, направленных на ускоренное выведения яда из организма и поддержание функций поврежденных систем. Материалы данного пособия раскрывают лишь некоторые вопросы диагностики и лечения острых отравлений и являются отражением большого клинического опыта работы токсикологической реанимации клиники Военно-полевой терапии Военно-медицинской академии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Величко В.И., Кирилюк И.Г.* Диагностика и неотложная помощь при острых отравлениях на догоспитальном этапе. Л., 1984.
2. *Гембицкий Е.В., Алексеев Г.И.* и др. Военно-полевая терапия. Л.: ВМедА, 1987. С.163–171, 295–306.
3. *Кекелидзе З.И., Земсков А.П., Филимонов Б.А.* Тяжелый алкогольный делирий. – РМЖ, 2000. – С. 127–137.
4. *Лужников Е.А. Клиническая токсикология.* М.: Медицина, 1994.
5. *Лужников Е.А., Муромов А.Л.* Клиника и лечение острых отравлений барбитуратами (методические рекомендации). М., 1975.
6. *Лужников Е.А.* Клиническая токсикология: Учеб. для медвузов М.: Медицина, 1999.
7. *Лужников Е.А., Дагаев В.Н., Остапенко Ю.Н.* Информационное обеспечение врача-токсиколога // В кн.: «Информационные проблемы клинической токсикологии». Сб. научных трудов. М., 1993. С. 5.
8. *Лужников Е.А., Костомарова Л.Г.* Острые отравления, Руководство для врачей М.: Медицина, 2000.
9. *Лужников Е.А., Остапенко Ю.Н.* Организация и тактика оказания специализированной медицинской помощи при массовых отравлениях //Тер. архив, 1990, № 10. С. 7–11.
10. *Маркова И.В. Афанасьев В.В., Цыбулькин Э.К.* Клиническая токсикология детей и подростков. СПб.: Интермедика, Т. 2, 1999.
11. *Марусанов В.Е., Афанасьев В.В.* Неотложные состояния при абстинентных синдромах. СПб МАПО, 1997.
12. *Могош Г.* Острые отравления: диагноз, лечение. Бухарест: Медицинское издательство, 1984.
13. *Оксенгендлер Г.И.* Яды и противоядия. Л.: Наука, 1982. С.116–129, 135–151.
14. Отравления // Большая Медицинская Энциклопедия, 3-е изд., М.: Медицина, 1982. Т. 18. С.143–155.
15. Отравления // Малая Медицинская Энциклопедия. – М.: Медицина, 1996. Т. 4. С. 173–213.
16. *Саватеев Н.В.* и др. Военная токсикология, радиология и медицинская защита. Л.: ВМедА, 1987. С. 81–93, 145–160.
17. *Стрельчук И.В.* Острая и хроническая интоксикация алкоголем. М.: Медицина, 1973.
18. *Чазов Е.И.* и др. Неотложные состояния и экстренная медицинская помощь. М.: Медицина, 1988. С. 265.
19. *Ellenhorn M.S.* Ellenhorn'S Medical Toxicology. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997.
20. *Hall Stephen K.* Management of Chemical Disaster Victim // Journal of Toxicology Clinical Toxicology. 1995. Vol. 33. № 6. P. 609–616.
21. *Seyffart G.* Poison index (The treatment of acute intoxication). 4th ed., Pabst, 1997.

42-00

Щербак С.Г., Першин А.В., Терешин А.Е.,
Сарана А.М., Белокопытов И.Ю.

Диагностика острых отравлений

Учебное пособие

ИД № 01520 от 14.04.00
Издательство «ЭЛБИ-СПб»
195197 г. Санкт-Петербург, Лабораторный пр. 23, an@elbi.spb.su
Подписано в печать 01.12.03. Формат 60×88 $^{1}/_{16}$. Печать офсетная. Бумага офсетная.
Гарнитура Петербург. Объем 3 п.л.

Заказ № 4 Тираж 500.
Отпечатано в тип. ООО"АНТТ-Принт", 12-ая Красноармейская д.27